



TITLE:

松果体腫瘍によるPubertas praecoxの1剖検例

AUTHOR(S):

片山, 喬; 吉田, 豊彦; 近藤, 洋一郎; 奥村, 康

CITATION:

片山, 喬 ...[et al]. 松果体腫瘍によるPubertas praecoxの1剖検例. 泌尿器科紀要 1971, 17(9): 561-567

ISSUE DATE:

1971-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121303>

RIGHT:

松果体腫瘍による Pubertas praecox の1剖検例

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：百瀬剛一教授）

片 山 喬

吉 田 豊 彦

千葉大学医学部第2病理学教室（主任：岡林 篤教授）

近 藤 洋 一 郎

奥 村 康

PUBERTAS PRAECOX DUE TO PINEAL TUMOR :
REPORT OF AN AUTOPSY CASE

Takashi KATAYAMA and Toyohiko YOSHIDA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University
(Chairman: Prof. G. Momose, M.D.)*

Yoichiro KONDO and Yasushi OKUMURA

*From the Department of Pathology (II), School of Medicine, Chiba University
(Chairman: Prof. A. Okabayashi, M.D.)*

A five-year-old boy was admitted because of precocious puberty. He suddenly died while various examinations were going on. Autopsy revealed the intraventricular hemorrhage, which is probably cause of his death, from the pineal teratoma.

Discussions were made on the relation between sexual precocity and the pineal tumor.

緒 言 症 例

Biedle (1904) は性器ないし第2次性徴の異常な早期出現を Pubertas praecox と呼んだが、そのご多くの報告がなされている。Pubertas praecox の症例中、いわゆる idiopathic のものが過半数をしめるが、頭蓋内病変によるとされるものは、副腎性および性腺性と並び、かなりの頻度に認められている。とくに松果体腫瘍によるものは、本邦でより多く認められるとされている。われわれは最近5才男子の性早熟症例を経験し、剖検する機会を得たが、松果体に奇形腫を認めたので、その概要を報告するとともに、松果体腫瘍と性早熟の関係につき若干の考察を加えてみたい。

患者：5才、男子。

初診：1970年7月10日。

主訴：陰茎肥大。

家族歴：特記することなし。姉が1人いるが健在である。

既往歴：1970年3月自動車事故にあったが、特別な治療を要しなかった。同年6月流行性耳下腺炎に罹患。

現病歴：1970年3月ごろ陰茎の肥大に気づき、近医を訪れたが経過をみるようにといわれて放置していた。同年6月ごろより肥胖、陰茎の肥大が著明に増大したため、某市立病院を訪れ、当科を紹介された。食欲は異常に増加しているが、頭痛、倦怠感などはなかった。

現症：身長 113 cm, 体重 22.5 kg と年齢に比し増加し、乳房は両側とも乳頭がやや大であるが、女性化乳房とはいえない。触診にて肝、脾、腎を触知しな

い、両側睾丸はやや大、若干の腋毛および恥毛を認め、陰茎も大であった (Fig. 1)。全身に浮腫なく、血圧も正常である。ただちに入院させ、検査中のところ、入院13日目に近くへ外出中、突然目が痛いと言え、顔面蒼白、嘔吐をきたし帰院、そのまま意識混濁し、発症6時間後に死亡した。

一般検査成績

1) 血液所見：赤血球数 445×10^4 、白血球数7,000, Hb 75.5%, Ht 35.5%。

2) 血液化学：血清総蛋白 6.2 g/dl, BUN 9 mg/dl, 血清総コレステロール 124 mg/dl, 血清 Na 137 mEq/l, 血清 K 4.5 mEq/l, 血清 Cl 105 mEq/l, 血清アルカリフォスファターゼ 9.8 B. U., GOT 17 K. U., GPT 4 K. U. ↓, I. I. 3.5, 空腹時血糖 68 mg/dl。

3) 骨年齢：7才相当。

4) 心電図：異常なし。

5) IVP：異常なし。

6) 尿道線像：異常なし。

7) PRP (断層撮影併用)：副腎正常。

8) 皮膚科的に顔面に尋常性痤瘡を認める。

ホルモン検査成績

1) 尿中ホルモン

gonadotropin 32 M. U. U. 以上, 17 KS 5.2 mg/day, estrogen (total) 21.8 γ /day, pregnanetriol 0.4 mg/day, tetrahydro S 検出不能, 17 KS fraction: DHA 1.9 mg/day, androsterone 0.9 mg/day, etiocholanolone 1.5 mg/day, 11-OH-androsterone 0.5 mg/day, 11-OH-etiocholanolone 0.1 mg/day, 11-keto-androsterone 0.1 mg/day, 11-keto-etiocholanolone 0.2 mg/day。

2) 血中ホルモン

plasma cortisol 2 γ /100 ml, plasma testosterone 1.03 γ /100 ml。

以上の検査結果より本患者における性早熟の原因を考えると、副腎性の congenital adrenal hyperplasia は尿中 pregnanetriol, tetrahydro S の増加がみられないこと、睾丸の大きさの増加、副腎線像などより否定でき、また virilizing adrenal tumor についても同様否定できよう。睾丸性の androgen 分泌腫瘍も尿中 gonadotropin の増加により否定できる。すなわち尿中 17 KS の年齢に比しての増加, plasma testosterone の増加は androgen 分泌が年齢に比し増していることを示すが、尿中 gonadotropin が増加していることからみて、なんらかの原因による gonadotropin 分泌増加が性早熟を起していると考えられる。

剖検所見

1) 脳：重量1,470 g, 脳実質は高度に腫脹し、軟膜は軽度混濁、充血もみられる。断面をみると脳室は拡張し、その中は凝血により満たされていた。その出血は第4脳室まで及んでいた。脳実質には明らかな出血、その他の病巣を認めない。第3脳室内に拇指頭大の白色、嚢腫状の腫瘍を認め (Fig. 2), 第3脳室最後尾の断面でみると、本腫瘍が松果体のあると思われる部より発生し、第3脳室方向へ増殖していることが明らかとなった。下垂体は重量4 g, 外見上ほぼ正常であった。

2) 肺：重量左300 g, 右400 g で、断面で両側とも高度のうっ血がみられた。

3) 肝：重量850 g と腫大していた。

4) 脾：重量100 g と腫大し、濾胞の発育が目だった。

5) 腎：左90 g, 右90 g, 両側とも不完全重複腎尿管で、うっ血がみられた。

6) 性腺および副性器：睾丸は左右とも各10 g で年齢に比し大、前立腺、精囊もともに年齢に比し大であった。

7) 胸腺およびリンパ組織：胸腺は40 g と大きく、また腸間膜、前縦隔洞などのリンパ節はいずれも腫大し、これら組織の過形成を思わせた。

8) 心およびその他の臓器にはとくに異常を認めなかった。

病理組織学的所見

1) 松果体腫瘍：末分化の間葉性細胞と思われるものが基質をなし、松果体組織は認められず、大小の角化扁平上皮で囲まれた嚢腫、goblet cell 様上皮で囲まれた管腔、円柱上皮性腺腫あるいは嚢腫、軟骨などを認めた (Fig. 3, 4, 5)。悪性化の徴は認められず、また絨毛性組織も認められない。成熟した奇形腫と診断される。

2) 下垂体前葉：ほぼ正常の組織像を示していたが、一部に好酸性細胞の多くみられる部があった。

3) 副腎皮質：両側ともに球状層の萎縮がみとめられた。束状層、網状層には著変なかった。

4) 睾丸：精細管径は大で造精細胞もかなりみられ、年齢に比し成熟していた。しかし精子形成の抑制がみられた。間質細胞はその数を増し、増生を思わせた (Fig. 6)。

考 按

1898年 Heubner が性早熟を示した4才男子の剖検例で松果体腫瘍を発見して以来、松果体と性機能との関係が注目されてきたが、松果体より分泌されるホル



Fig. 1 患者の外陰部所見

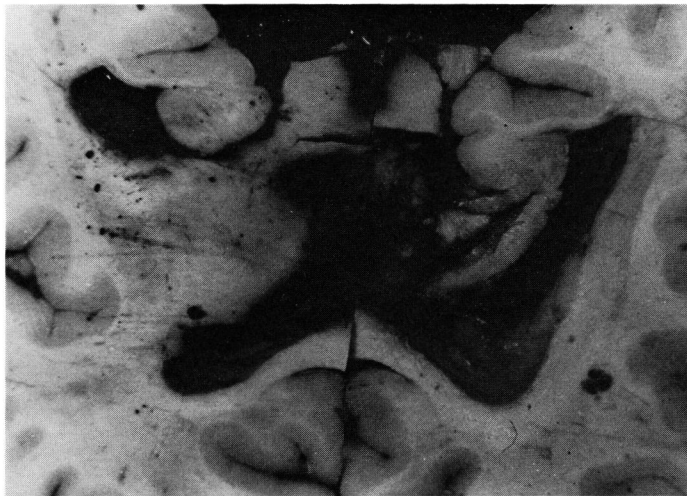


Fig. 2 松果体腫瘍（肉眼的所見）

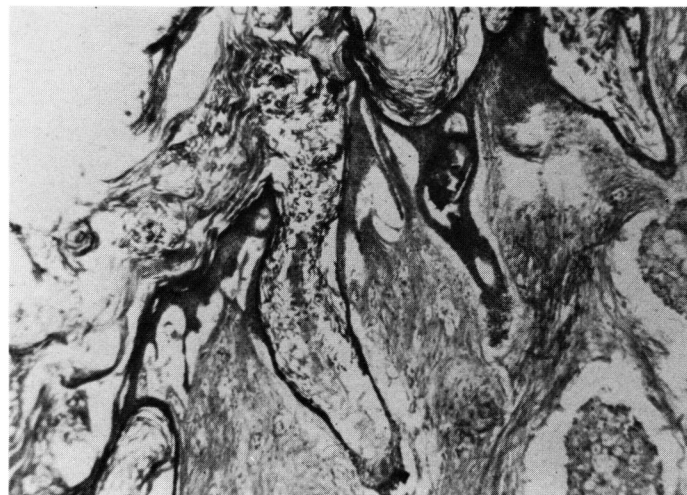


Fig. 3 松果体腫瘍の組織像 皮膚，付属器を含む部分

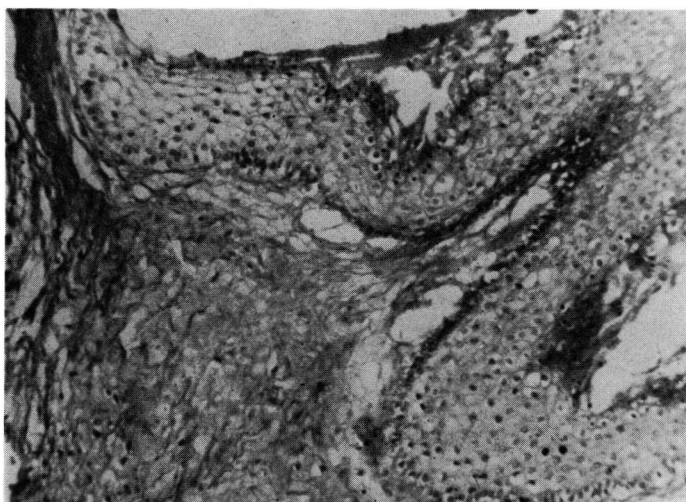


Fig. 4 松果体腫瘍の組織像 扁平上皮の部分

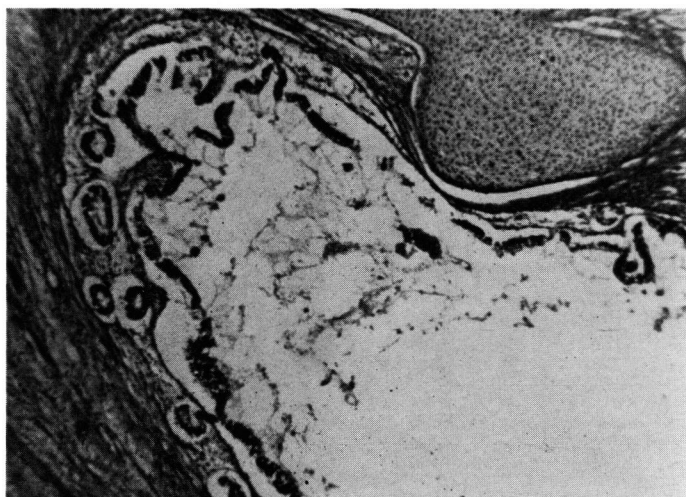


Fig. 5 松果体腫瘍の組織像 軟骨および円柱上皮性嚢胞の部分

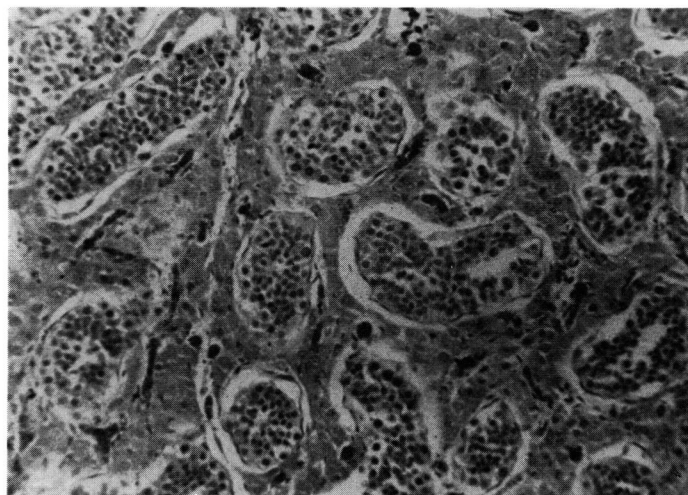


Fig. 6 睾丸組織像

モンについての研究が急速に発展したのは最近のことである。この問題は Lerner et al. (1958)¹⁾ による松果体からの melatonin の分離と Axelrod & Weissbach (1960)²⁾ による melatonin 合成酵素である hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) の分離を基礎として多くの研究がおこなわれているわけであるが、ヒトにすぐ適用できるか否かは別にして、動物実験では松果体ホルモンに抗 MSH 作用、抗性腺作用、抗甲状腺作用などの存在が推定されている。

松果体の解剖生理および melatonin の生化学および薬理作用については Wurtman, Axelrod & Kelly の monograph (1968)³⁾ に紹介され、本邦でも大沢の review (1969)⁴⁾ があるので詳しくは触れないが、松果体ととくに雄性性腺機能との関係について若干述べてみよう。

松果体機能に関する動物実験としては pinealectomy の効果をみる実験、あるいは pineal extract 投与実験が多くおこなわれている。しかしこうした実験の結果をみると動物の種、年齢、環境における光の状態などにより異なった成績が得られる場合もあり、また pineal extract による成績と melatonin による成績とは必ずしも一致しない場合がある。後者の点に関しては松果体には melatonin のほかに生物学的活性を有する種々の物質、たとえば norepinephrine, serotonin, histamine, acetylcholine など松果体に特有とはいえない物質が含まれており、こうした物質の影響も考慮に入れる必要がある。

まず pinealectomy の雄性性腺に対する効果としては、Kincle & Benagians (1967)⁵⁾ は生後1～5日の新生児ラットに pinealectomy をおこなうと睪丸、精囊および ventral prostate の発育を促進したといい、Roth (1965)⁶⁾ は生後28日という prepubertal の時期のラットの pinealectomy により精囊および ventral prostate の肥大がみられたが、睪丸重量には変化がなかったという。また Motta et al. (1967)⁷⁾ は成熟ラットの睪丸、精囊および ventral prostate の重量が pinealectomy により増大したと報告している。マウスについては Houssay et al. (1966)⁸⁾ は pinealectomy による睪丸重量の増加を、ハムスターについては Czyba et al. (1964)⁹⁾ が精子形成能の冬期における減退を pinealectomy により block することを見、また Clabough & Seibel (1968)¹⁰⁾ は暗環境においたさいの睪丸および副性器重量の減少が pinealectomy により block されることを報告している。以上の成績からみれば pinealectomy が一般に実験動物での睪丸、副性器機能を高める傾向を示すものと考えられる。

つぎに pineal extract ないし melatonin 投与の雄性性腺に及ぼす影響についての諸家の実験をみると、ラットについては Kappers (1962)¹¹⁾, Moszkowska (1965)¹²⁾, Motta et al. (1967)⁷⁾, ウズラについては Homma et al. (1967)¹³⁾, ニワトリについては Singh & Turner (1967)¹⁴⁾, マウスについては Chu et al. (1964)¹⁵⁾ がそれぞれ melatonin の雄性性腺の発育および機能の抑制効果を報告している。しかし Ebels & Prop (1965)¹⁶⁾ のごとくラット性腺に対し melatonin が効果を示さなかったとの報告もある。

また雄ラットを連続的に暗環境におくと、性腺および副性器の発育遅延や成熟した動物ではその減少をみるが、pinealectomy をおこなうとその効果が妨げられるとの報告 (Reiter, 1968)¹⁷⁾ もある。

以上のごとき pinealectomy ないし melatonin 投与によって生ずる効果の機構についてはなおじゅうぶん解明されてはいないが、melatonin を median eminence または reticular formation に implant する実験で、去勢により増加したラット下垂体中 LH 量が減少する (Clementi et al., 1966¹⁸⁾; Martini, 1968¹⁹⁾) との報告から、melatonin が視床下部における gonadotropin 分泌中枢を抑制するとの考えが有力となっている。しかし Motta et al. (1967)⁷⁾ は melatonin は LH 分泌は抑制するが FSH 分泌は抑制しないとしており、この点は異論もあってなお不明確である。さらに Soffer et al. (1965)²⁰⁾ は松果体抽出物中に melatonin とは異なる「gonadotropin-inhibiting substance」の存在を主張しているが、これに関してもなお検討が必要と思われる。

さて以上に述べた松果体に関する最近までの知見は主として実験動物についておこなわれたもので、正常人においては、その松果体の melatonin の存在はまだ同定されていないが、Wurtman et al. (1964)²¹⁾ は HIOMT 活性の存在を認めている。したがってヒトにおける melatonin の意義についてはなお今後に残された問題であり、われわれはつぎに松果体腫瘍と性早熟との関係について述べてみよう。

Kitay (1954)²²⁾ は文献上松果体腫瘍475例を集めたが、そのうち171例が1～6才で、うち男子が145例で、その46例に性早熟がみとめられたという。鈴木ら (1958)²³⁾ の本邦松果体部腫瘍の集計によると、集めた115例の性別では男95例、女9例、不明11例で男子が圧倒的に多く、また25才以下に多いことが認められている。また松果体奇形腫のみについてみるとその傾向はさらに顕著であったが、性早熟を伴うものは多くなかったという。近藤ら (1970)²⁴⁾ の経験した松果体腫瘍27例では10才、11才、4才の3男子例で性早

熟がみられたといい、全症例に対してはとくに高頻度とはいえないが、12才以下の症例についてみると50%の高率であったと述べている。景山(1962)²⁵⁾が文献上から集めた13才以下の松果体腫瘍91例中性早熟を伴うものは31例であったという。要するに松果体腫瘍に伴う性早熟はほとんど男子にしか現われず、12~13才までの症例の1/2~1/3に認められるということになる。

さて松果体腫瘍における性早熟の発生病理については、現在大別して3つの説がある。

第1は1908年 Marburg²⁶⁾の提唱した、松果体は個体が成熟期に達するまでその性成熟を抑制するとの仮説に発したもので、松果体の腫瘍化によりその作用が失われるために性早熟が生じたとみなすものである。この考えはその後、動物実験のデータや松果体が完全に破壊されたり、欠損ないし石灰化を起こしている症例でも必ずしも性早熟がみられないという臨床的事実などからほぼ完全に否定されてきた。しかし前述のごとく視床下部の gonadotropin 分泌中枢の抑制に働くと考えられる melatonin がヒト松果体にも存在する可能性が推測されるにおよび、Kitay²⁷⁾のごとく松果体腫瘍に合併する性早熟を松果体の破壊による melatonin 分泌の低下によると推論するむきもあるが、現在血中または尿中 melatonin またはその代謝物の測定についてじゅうぶん感度のよい方法がないので、この仮説を直接検討することができない。しかしその松果体内に HIOMT 活性を含む患者では性機能低下の徴が認められることは、逆の点からこの説を支持する知見ともいえる。

第2は視床下部障害説である。Bing et al. (1938)²⁷⁾によれば、松果体腫瘍で性早熟をきたしたものはすべて病変が第3脳室や視床下部に拡大していたといい、こうした症状が視床下部障害の結果と考えた。しかしながらこれに対しても、脳に浸潤しない腫瘍でも性早熟をきたす症例のあること、腫瘍の大きさと内分泌的効果が平行しないこと、さらに松果体腫瘍を実質性腫瘍と非実質性腫瘍(奇形腫など)とにわけると、性早熟合併例は後者に圧倒的に多いという腫瘍の種類により差がみられることなどから Kitay (1954)²²⁾, Cohen et al. (1964)²⁸⁾は反対の意見を述べている。

第3に上述のごとく性早熟合併例を組織学的にみると teratoma および teratocarcinoma が圧倒的に多い事実から、こうした松果体腫瘍より chorionic gonadotropin に似た蛋白ホルモンが分泌され、それにより性早熟をきたすとの可能性も考えられている。景山(1962)²⁵⁾は従来の報告例および自験例の検討から、性早熟をきたす松果体腫瘍の組織学的分類では

teratocarcinoma (teratoma を含む) と pinealoma の2群にしばられ、前者が腫瘍分泌の可能性をもつことはじゅうぶん考えられ、さらにいわゆる pinealoma は睾丸の seminoma に類似のものと考えれば teratoma とかなり密接な関係を有し、この中に choriocarcinoma の混在する可能性があるとし、この腫瘍分泌説を支持している。しかし、すべての症例をこの説で解釈しようとするには無理があるように思われる。

ここでわれわれの症例についてみると、腫瘍組織について検索しえた範囲では、前述のごとく成熟した奇形腫であり、ホルモンを分泌する可能性をもつ組織像は見だしていなかった。また melatonin に関してはまったく検索していなかったので、いちおう視床下部に対する圧迫による性早熟を推測するわけであるが、松果体腫瘍に合併する性早熟の原因を必ずしも一元的に解釈すべきかどうかは問題であり、現在のところでは複数の原因による症候群と理解することがよいのではないかと考えられる。しかし前述の melatonin のヒトにおける意義が測定法の開発により解明されれば、興味ある事実が明らかにされるであろう。

結 語

性早熟を主訴として来院し、入院検査中突然死亡した5才男子症例を剖検する機会を得、本症例が松果体奇形腫による脳室内出血で死亡したことを確認し、性早熟と松果体腫瘍との関係につき考察を加えて報告した。

ご校閲をうけた百瀬教授に深謝する。本報告の要旨は第333回日本泌尿器科学会東京地方会で報告した。

文 献

- 1) Lerner, A. B. et al.: J. Am. Chem. Soc., 80: 2587, 1958.
- 2) Axelrod, J. & Weissbach, H.: Science, 131: 1312, 1960.
- 3) Wurtman, R. J., Axelrod, J. & Kelly, D. E.: The Pineal, Academic Press, New York & London, 1968.
- 4) 大沢伸昭: 診と療, 57: 1407, 1969.
- 5) Kincle, F. A. & Benagians, G.: Acta Endocrinol., 54: 189, 1967.
- 6) Roth, W. D.: Progr. Brain Res., 10: 552, 1965.
- 7) Motta, M. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 126: 431, 1969.
- 8) Houssay, A. B. et al.: J. Invest. Dermat.,

- 47: 230, 1966.
- 9) Czyba, J. G. et al.: Compt. Rend. Soc. Biol., 188: 742, 1964.
- 10)*Clabough, J. W. & Seibel, H. R.: Anat. Record, 160: 463, 1968.
- 11)*Kappers, J. A.: Gen. Comp. Endocrinol., 2: 16, 1962.
- 12)*Moszkowski, A.: Rev. suisse Zool., 72: 145, 1965.
- 13)*Homma, K. et al.: Poultry Sci., 46: 314, 1967.
- 14)*Singh, D. V. & Turner, C. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 125: 407, 1967.
- 15) Chu, E. W. et al.: Endocrinology, 75: 238, 1964.
- 16) Ebels, I. & Prop, N.: Acta Endocrinol., 49: 567, 1965.
- 17)*Reiter, R. J. (1968).
- 18) Clementi, F. et al.: Proc. 6th Intern. Congr. Electron Microscopy, Kyoto, 1966. Abstracts Maruzen Co. Ltd., Tokyo. 1966.
- 19) Martini, L. et al.: Recent Progr. Hormone Res., 24: 439, 1968.
- 20) Soffer, L. J. et al.: Acta Endocrinol., 48: 561, 1965.
- 21) Wurtman, R. J. et al.: Nature, 204: 1323, 1964.
- 22) Kitay, J. I.: J. Clin. Endocrinol., & Metab., 14: 622, 1954.
- 23) 鈴木二郎・ほか：脳と神経, 10: 321, 1958.
- 24) 近藤 隆・ほか：最新医学, 25: 1902, 1970.
- 25) 景山直樹：日本臨床, 20: 385, 1962.
- 26) Marburg, O.: Deutsch. Zschr. Nerven., 36: 114, 1908.
- 27) Bing, J. F. et al.: J. Mt. Sinai Hosp., 4: 935, 1938.
- 28) Cohen, R. A. et al.: Ann. Int. Med., 61: 1144, 1964.
- * 3) より引用

(1971年6月14日 受付)